



**PENGARUH PAPARAN UAP BENSIN TERHADAP
FREKUENSI PEMBENTUKAN MIKRONUKLEUS
MUKOSA BUKAL PADA PENJUAL
BENSIN ECERAN**

JURNAL MEDIA MEDIKA MUDA

**Disusun untuk memenuhi sebagian persyaratan
guna mencapai derajat Sarjana Strata-1 Kedokteran Umum**

**STEFANU SATRIA ADI DHARMA
G2A008182**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
2012**

LEMBAR PENGESAHAN JURNAL MEDIA MEDIKA MUDA

**PENGARUH PAPARAN UAP BENSIN TERHADAP FREKUENSI
PEMBENTUKAN MIKRONUKLEUS MUKOSA BUKAL
PADA PENJUAL BENSIN ECERAN**

Disusun oleh

**STEFANUS SATRIA ADI DHARMA
G2A008182**

Telah disetujui

Semarang, Agustus 2012

Pembimbing

Penguji

drg. Restadiamawati, Sp.KG

Dr. drg. Oedijani, M.S.

NIP. 19640510 198910 2001

NIP. 19490209 197901 2001

Ketua Penguji

drg. Gunawan Wibisono

NIP. 19660528 199903 1001

**PENGARUH PAPARAN UAP BENJIN TERHADAP FREKUENSI
PEMBENTUKAN MIKRONUKLEUS MUKOSA BUKAL
PADA PENJUAL BENJIN ECERAN**

Stefanus Satria A.D¹, Restadiamawati²

ABSTRAK

Latar belakang Uap benjin mengandung senyawa benzena yang bersifat genotoksik. Zat genotoksik mampu merusak kromosom sehingga mampu menginduksi mikronukleus. Pemeriksaan mikronukleus adalah tes yang sederhana dalam melihat mikronukleus sebagai indikator kerusakan kromosom dan cukup menjanjikan sebagai tes yang valid di masa depan.

Tujuan Mengetahui pengaruh paparan uap benjin terhadap peningkatan frekuensi pembentukan mikronukleus pada mukosa bukal penjual benjin eceran.

Metode Rancangan penelitian adalah observasional *cross sectional*. Subjek penelitian terdiri dari 70 laki-laki sehat di sepanjang jalan lingkar utara, Yogyakarta. Subjek dibagi dalam dua kelompok : 35 laki-laki penjual benjin eceran (dengan lama masa kerja minimal 3 tahun) dan 35 laki-laki yang dalam pekerjaannya tak terpapar uap benjin. Sel epitel bukal diambil menggunakan *cytobrush* dan diapuskan pada gelas obyek yang telah dibasahi dengan NaCl 0,09%, serta difiksasi dengan metanol – asetat. Spesimen dicat menggunakan metode modifikasi Feulgen – Fast Green. Frekuensi mikronukleus dihitung per 1000 sel dengan mikroskop cahaya kemudian dianalisis dengan uji-t independen.

Hasil Pada uji-t independen didapatkan perbedaan yang signifikan antara kelompok penjual benjin eceran dan kelompok tidak terpapar ($p=0,000$). Hasil uji-t independen pada kelompok lama paparan ≤ 5 tahun dan kelompok lama paparan > 5 tahun tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna.

Kesimpulan Paparan uap benjin pada penjual benjin eceran berpengaruh terhadap peningkatan frekuensi pembentukan mikronukleus dibandingkan kelompok yang tidak terpapar.

Kata kunci Uap Benjin, Mikronukleus, Penjual Benjin Eceran

¹ Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

² Staf Pengajar Bagian Ilmu Penyakit Gigi dan Mulut Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

ABSTRACT

Background Petroleum vapor containing benzenes, may act as a genotoxic agent which cause damage of chromosomes. One of the manifestations of chromosomal damage is micronucleus. Micronucleus assay is a kind of method which capable as a biomarker for measuring chromosomal damage from genotoxic agents.

Aim Evaluate the effect of petroleum vapor on micronucleus frequency of buccal epithelial cells of petroleum retail sellers.

Methods The subject of this study were 70 healthy men who live along the north bypass, Yogyakarta. They were randomly divided into two groups : petroleum retail seller (have been worked at least for 3 years) and control group (who unexposed petroleum gas). Petroleum retail seller's group were divided into two subgroups based on duration of exposure : ≤ 5 years and > 5 years of exposure. Exfoliated buccal cells were collected using a cytobrush and transferred on to an object glass which was wet by NaCL 0,09%. The specimen was fixated using methanol-acetate and stained using the modification of Feulgen-Fast Green method. The frequency of micronucleus was counted per 1000 cells and observed using light microscope. The data was analyzed using an Independent-Sample T Test.

Results Micronucleus frequency of petroleum retail seller's group was significantly increase compared to control group. There were no significantly differences between ≤ 5 years of exposure group and > 5 years of exposure group.

Conclusion The exposure of petroleum vapor may trigger micronucleus formation on buccal epithelial cells of petroleum retail sellers.

Keywords Petroleum Vapor, Micronucleus, Petroleum Retail Sellers

PENDAHULUAN

Mukosa bukal terdiri dari suatu susunan epitel skuamus berlapis tak berkeratin yang melapisi permukaan bukal rongga mulut. Secara histologik, mukosa bukal termasuk *lining mucosa* (mukosa pelindung) yang memiliki sifat lembut, lembab, mampu meregang dan menjadi bantalan. Susunan dari superfisial ke profunda yaitu lapisan superfisial, lapisan tengah, dan lapisan basal.¹

Fungsi utama mukosa pelindung adalah melindungi permukaan bukal rongga mulut dari gesekan benda-benda yang ada di dalam rongga mulut, lapisan basalnya dapat membelah diri secara aktif dan terus menerus untuk mengganti lapisan superfisial yang rusak.^{1,2} Waktu yang dibutuhkan untuk mengganti sel yang rusak pada mukosa pelindung membutuhkan 5-16 hari, lebih cepat dibandingkan epitel kulit yang butuh waktu 12-75 hari.²

Rongga mulut merupakan pintu pertama dari berbagai substansi yang masuk ke tubuh sehingga sangat rentan terhadap substansi yang berbahaya. Salah satu substansi yang berbahaya adalah substansi genotoksik karena mampu merusak tatanan *deoxyribonucleic acid* (DNA) yang ada.^{3,4}

Dalam kehidupan sehari-hari banyak sekali paparan substansi genotoksik yang dihadapi. Bensin dan emisi kendaraan merupakan salah satu substansi genotoksik yang sangat dekat dengan kita.^{3,5-8} Bensin merupakan bahan bakar mudah menguap yang mengandung komponen berbahaya yaitu benzena^{3,5-10}

Bensin merupakan hasil pengolahan minyak mentah yang memiliki kandungan hidrokarbon. Salah satu zat yang terkandung dalam bensin dan kerap kali memicu kanker adalah benzena.^{5,8} Benzena memiliki sifat mudah menguap

dan sedikit mudah larut dalam air.^{7,8} Sifatnya yang mudah menguap mengakibatkan manusia yang hidup dan tinggal di dekat benzena mudah sekali terpapar. Sebagian besar metabolit benzena akan dibuang bersama urin dalam waktu 2 hari setelah paparan.⁷ Meskipun metabolit benzena dapat dibuang, saat di dalam tubuh, benzena mampu merusak DNA dan akan semakin parah bila paparan yang kita terima banyak dan lama.^{7,11,12}

Pekerja disekitar lingkungan yang mengandung paparan benzena mempunyai risiko mengalami kerusakan DNA akibat sifat genotoksik zat tersebut.^{3,5-8,10-14} Salah satu pekerjaan yang mendapat banyak paparan benzena adalah penjual bensin dimana mereka terpapar uap bensin cukup sering.^{3,5-8,11,12} Penjual bensin eceran merupakan penjual bahan bakar diluar Stasiun Pengisian Bahan Bakar Umum (SPBU) dan tidak memenuhi standar keamanan sehingga termasuk penerima paparan benzena yang cukup banyak.

Perubahan DNA akibat zat genotoksik yang dapat dilihat pada sel mukosa bukal adalah mikronukleus.³ Mikronukleus adalah inti sel kedua yang berukuran lebih kecil dari inti sel utama dalam satu sel.^{3,15,16} Mikronukleus terjadi akibat kegagalan pembagian kromosom pada saat mitosis sel yaitu pada anafase. Kegagalan pembagian kromosom ini akan meninggalkan sebuah bangunan yang menyerupai nukleus dan berukuran jauh lebih kecil. Proses pembelahan mitosis dimulai pada lapisan basal yang kemudian akan ikut terbawa ke lapisan superfisial mengikuti pergerakan pembaharuan sel epitel yang normal.^{2,3} Mikronukleus yang terdapat pada lapisan superfisial mukosa bukal dapat kita gunakan sebagai indikator terjadinya mutasi gen. Dengan menggunakan lapisan superfisial mukosa

bukal, pengambilan preparat untuk melihat adanya mutasi gen akan menjadi lebih mudah dan tidak perlu melukai probandus seperti pada pengambilan leukosit dan sumsum tulang.^{3,15,16}

Berdasarkan hal-hal tersebut, penulis ingin melakukan penelitian mengenai pengaruh paparan uap bensin dan emisi kendaraan terhadap frekuensi pembentukan mikronukleus pada epitel mukosa bukal penjual bensin eceran.

METODE PENELITIAN.

Jenis penelitian yang dilakukan adalah penelitian *cross-sectional*. Subyek penelitian ini adalah 35 orang penjual bensin eceran di *ring road* (jalan lingkar) utara Jogjakarta yang memenuhi kriteria dan 35 orang yang tidak bekerja sebagai penjual bensin dan tidak terkena uap bensin dalam pekerjaannya. Kriteria yang harus dipenuhi adalah laki-laki yang tidak merokok, berusia 20-40 tahun dan sudah bekerja selama minimal tiga tahun. Pemilihan sampel penelitian dilakukan dengan *consecutive sampling*.

Data yang dikumpulkan dalam penelitian ini adalah data primer berupa skala numerik yang ditentukan dari hasil penghitungan sel mukosa bukal yang mengandung mikronukleus. Preparat sel mukosa bukal diambil dari subjek dengan metode *smear* dan dilakukan fiksasi dalam larutan metanol-asetat (3:1). Setelah fiksasi, dilakukan pengecatan inti sel dengan metode modifikasi reaksi Feulgen-Rossenback. Spesimen kemudian diidentifikasi dengan menggunakan mikroskop cahaya (400x). Dalam satu gelas obyek setidaknya didapat hasil *smear* sejumlah 1000 sel setiap individu. Sebelum menginterpretasi mikronukleus, sel yang

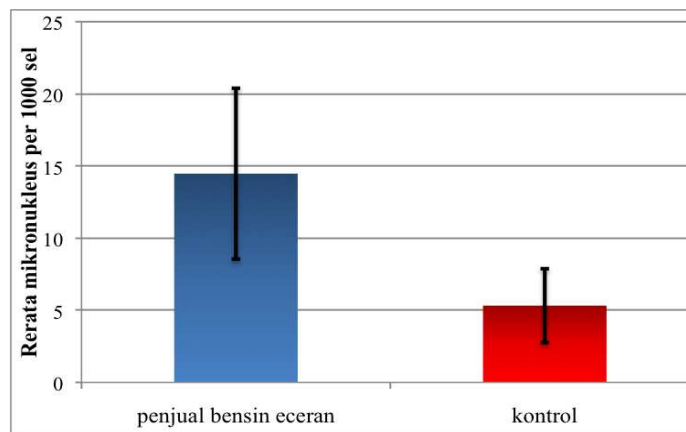
dimasukkan dalam kriteria perhitungan harus memiliki parameter tertentu yaitu: (1) sitoplasma sel utuh dan relatif datar, (2) sel yang diamati sedikit atau tidak bertumpukan dengan sel disebelahnya, (3) nukleus normal, utuh, dan berbatas jelas, (4) Preparat mengandung sedikit atau tidak ada debris sama sekali

Kriteria yang digunakan untuk melihat mikronukleus yaitu: (1) perimeter nukleus bulat dan halus, (2) ukurannya kurang dari sepertiga diameter nukleus tetapi cukup besar untuk bisa dilihat baik bentuk maupun warnanya, (3) pewarnaan Feulgen positif (nukleus berwarna merah muda dengan sedikit iluminasi), (4) intensitas warna dan teksturnya mirip dengan nukleus, (5) inti sel tidak bertumpukan dan seolah memiliki jembatan dengan nukleus. Mikronukleus yang teridentifikasi dan sesuai kriteria dihitung dengan menggunakan *handy counter*. Hasil perhitungan frekuensi mikronukleus ditulis dalam satuan per 1000 sel yang dihitung. Anomali nukelus yang lain selain mikronukleus seperti nukleus piknotik, *karyolytic*, *karyorhetic*, *nuclear bud (broken eggs)*, dan *binucleated cell* tidak dihitung.

Data hasil penelitian adalah rerata jumlah sel mikronukleus kelompok terpapar dan kontrol. Data tersebut diperiksa kelengkapan dan kebenaran datanya, ditabulasi, dan dimasukkan ke dalam komputer. Normalitas data dianalisis dengan Kolmogorov smirnov. Bila distribusi datanya normal, dilakukan analisis statistik parametrik Uji T independen, sedangkan bila distribusi datanya tidak normal, dilakukan analisis statistik nonparametrik Mann-whitney. Nilai kemaknaan atau signifikasi uji ini apabila nilai $p < 0,05$ (tingkat kepercayaan 95%).¹⁷ Semua analisis statistik tersebut dilakukan dengan menggunakan program komputer.

HASIL PENELITIAN

Rerata dan standar deviasi frekuensi mikronukleus kedua kelompok uji ditunjukkan pada Gambar 1. Standar deviasi merupakan rata-rata selisih tiap data terhadap rata-rata keseluruhan.



Gambar 1. Rerata dan standar deviasi frekuensi mikronukleus pada kedua kelompok. Frekuensi mikronukleus pada penjual bensin eceran lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol.

Hasil uji normalitas menggunakan *Kolmogorov-Smirnov* menunjukkan nilai $p > 0.05$ yang berarti distribusi data frekuensi mikronukleus pada kedua kelompok sesuai dengan kurva normal, seperti yang tercantum pada Tabel 1.

Tabel 1. Hasil Uji Normalitas dan Homogenitas Frekuensi Mikronukleus ($p < 0,05$)

Kelompok		<i>Kolmogorov-Smirnov</i> (normalitas)	
		n	p
Frekuensi mikronukleus	Penjual Bensin Eceran	30	0,200
	Kontrol	34	0,150

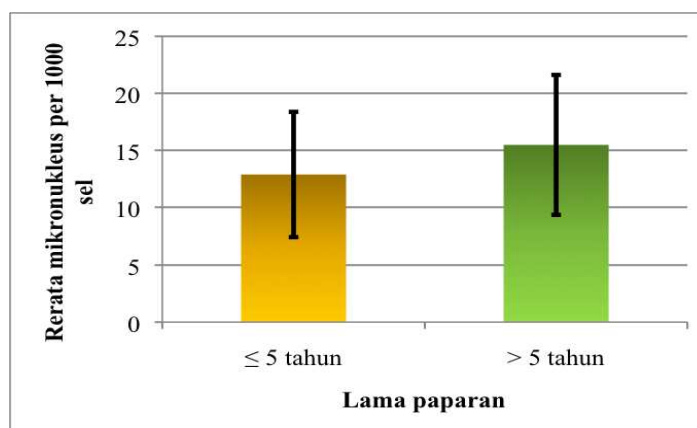
Dari hasil uji-t tes independen (Tabel 2), didapatkan nilai $p < 0,05$ yang berarti terdapat perbedaan bermakna antara rerata frekuensi mikronukleus

kelompok penjual bensin eceran dan kontrol. Dengan demikian, uap bensin dapat meningkatkan frekuensi mikronukleus epitel bukal pada kelompok penjual bensin eceran.

Tabel 2. Tabel Hasil Uji-T Independen Terhadap Kelompok Penjual Bensin Eceran Dan Kontrol ($p < 0,05$)

	n	Rerata \pm S.D	p
Penjual Bensin Eceran	30	14,47 \pm 5,92	0,000
Kontrol	34	5,32 \pm 2,56	

Menurut *Occupational Safety and Health Administration*, lama paparan benzena lebih dari lima tahun mampu merusak kromosom lebih jauh sehingga pada penelitian ini kelompok penjual bensin eceran dibagi menjadi dua subkelompok lama paparan untuk dianalisis lebih lanjut, yaitu lama paparan ≤ 5 tahun dan > 5 tahun.¹⁸ Rerata dan standar deviasi frekuensi mikronukleus pada dua subkelompok tersebut dirangkum pada Gambar 2.



Gambar 2. Rerata dan standar deviasi frekuensi mikronukleus pada dua subkelompok lama paparan. Frekuensi mikronukleus subkelompok lama paparan > 5 tahun lebih tinggi daripada subkelompok lama paparan ≤ 5 tahun.

Hasil uji normalitas menggunakan Kolmogorov-Smirnov menunjukkan nilai $p > 0,05$ (Tabel 3), yang berarti sebaran data frekuensi mikronukleus pada dua subkelompok lama paparan terdistribusi normal.

Tabel 3. Hasil Uji Normalitas dan Homogenitas Frekuensi Mikronukleus Pada Subkelompok Lama Paparan ($p < 0,05$)

	Subkelompok Lama Paparan (tahun)	Kolmogorov-Smirnov (normalitas)	
		n	p
Frekuensi mikronukleus	≤ 5	12	0,200
	> 5	18	0,200

Analisis kemudian dilanjutkan dengan uji-t tes independen. Setelah dilakukan uji-t tes independen seperti yang tercantum pada tabel 4, didapatkan perbedaan rerata mikronukleus sel epitel bukal yang tidak bermakna ($p > 0,05$) antara subkelompok lama paparan ≤ 5 tahun dengan subkelompok lama paparan > 5 tahun.

Tabel 4. Tabel Hasil Uji-T Independent Terhadap Subkelompok Lama Paparan Penjual Bensin Eceran ($p < 0,05$)

Subkelompok Lama Paparan (tahun)	n	Rerata	p
≤ 5	12	12,91	0,239
> 5	18	15,50	

PEMBAHASAN

Hasil pengamatan menunjukkan bahwa mikronukleus tidak hanya ditemukan pada kelompok penjual bensin eceran, tetapi juga pada kelompok kontrol. Pada penelitian ini didapatkan rata-rata mikronukleus pada kelompok

kontrol lebih tinggi (5,3235 per 1000 sel) dibandingkan penelitian Cibelem I (2,53 per 1000 sel) dan Rajkokila K (2,68 per 1000 sel).^{11,12} Perbedaan ini kemungkinan diakibatkan perbedaan tingkat pencemaran lingkungan dan diet antara subjek penelitian ini dan subjek penelitian sebelumnya.³

Rerata mikronukleus pada kelompok penjual bensin eceran adalah sebesar 14,4667 atau dua kali lipat lebih besar daripada kontrol. Hal ini diperkuat dengan hasil uji-t tidak berpasangan yang menunjukkan adanya perbedaan bermakna pada rerata frekuensi mikronukleus kedua kelompok tersebut ($p < 0,05$). Dengan demikian hasil penelitian ini sesuai dengan hipotesis yang menyatakan bahwa paparan uap bensin mampu menginduksi peningkatan frekuensi mikronukleus pada penjual bensin eceran dibandingkan dengan kontrol.

Paparan uap bensin pada penjual bensin eceran terjadi melalui inhalasi. Salah satu senyawa yang terkandung dalam uap bensin adalah benzena. Di dalam tubuh, senyawa ini akan diuraikan oleh enzim sitokrom p-450 isomer 2E1 melalui reaksi oksidasi. Reaksi ini akan menghasilkan metabolit reaktif seperti benzena oksida, benzena oxepin, dan phenol. Ketiga metabolit ini masih dapat terurai lagi menjadi katekol, hidrokuinon, 1,2-benzokuinon dan 1,4-benzokuinon. Metabolit-metabolit tersebut akan masuk ke dalam aliran darah dan akhirnya tiba di sel epitel bukal. Di dalam sel epitel bukal, metabolit tersebut akan memicu patahnya rantai kromosom pada saat pembelahan sel.^{7,19,20}

Salah satu manifestasi efek genotoksisitas pada sel adalah terbentuknya mikronukleus. Patahan kromosom yang terbentuk oleh metabolit reaktif akan tertinggal di ekuator pada saat fase anafase pembelahan mitosis. Pada saat fase

telofase, membran inti akan membungkus patahan kromosom tersebut dan akhirnya menjadi inti sel baru. Inti sel baru ini berukuran lebih kecil dan terpisah dari nukleus utama.^{3,14,21,22} Mikronukleus awalnya terdeteksi pada lapisan basal karena lapisan tersebut merupakan lapisan yang aktif melakukan pembelahan. Namun, karena adanya proses *turnover* pada epitel bukal, sel bermikronukleus akan ikut berdiferensiasi dan bermigrasi ke lapisan di atasnya. Dengan demikian, sel bermikronukleus dapat diambil dan diamati melalui uji mikronukleus sel epitel bukal.³

Kelompok penjual bensin eceran kemudian dianalisis lebih lanjut berdasarkan lama paparan. Kelompok penjual bensin eceran dibagi menjadi dua subkelompok lama paparan, yakni subkelompok lama paparan ≤ 5 tahun dan > 5 tahun. Rerata mikronukleus pada subkelompok lama paparan > 5 tahun (15,5 per 1000 sel) lebih tinggi dari subkelompok lama paparan ≤ 5 tahun (12,9167 per 1000 sel). Hasil uji-t tidak berpasangan menunjukkan perbedaan rerata yang tidak bermakna ($p > 0,05$). Hal ini dimungkinkan karena sistem pertahanan tubuh masih bisa menahan laju kerusakan kromosom.^{23,24}

Penelitian ini menunjukkan bahwa uap bensin merupakan zat genotoksik yang mampu menginduksi mikronukleus sehingga hasil dari pengolahan minyak mentah ini bisa dimasukkan dalam kelompok faktor risiko penyebab kanker. Namun uap bensin tidak langsung menginduksi terjadinya kanker karena sistem pertahanan tubuh masih mampu menghentikan dan membunuh sel yang berpotensi menjadi kanker.

SIMPULAN DAN SARAN

Pada saat pengambilan dan setelah pengambilan sampel jaringan epitel mukosa bukal, tidak ada keluhan dari subyek sehingga uji mikronukleus terbukti aman, hanya saja diperlukan ketelitian saat pengambilan sampel agar tidak terjadi kendala kurangnya jumlah sel selama pengamatan. Berdasarkan penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa paparan uap bensin pada penjual bensin eceran dapat meningkatkan frekuensi pembentukan mikronukleus mukosa bukal pada penjual bensin eceran dibandingkan kelompok yang tidak terpapar. Sedangkan lama paparan uap bensin pada penjual bensin eceran tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna.

Untuk perkembangan pemeriksaan mikronukleus, diperlukan penelitian kohort untuk mengetahui nilai normal frekuensi sel mengandung mikronukleus dan peningkatan mikronukleus pada mukosa bukal akibat paparan asap rokok. Asap rokok termasuk paparan zat genotoksik yang sulit dihindari di Indonesia. Dengan mengetahui nilai normal sel mengandung mikronukleus dan pengaruh paparan asap rokok, penelitian mikronukleus dapat dikaji lebih dalam.

Penjual bensin eceran perlu diberi pembimbingan dan pengarahan untuk mengurangi paparan dari uap bensin dengan cara menyimpan bensin dengan botol yang tertutup rapat, menyimpan bensin jauh dari tempat tinggal, dan penggunaan masker selama pelayanan konsumen.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bath-Balogh M and Fehrenbach M.J. Illustrated Dental Embriology, Histology, and Anatomy third edition.WB. Saunders Company.2006; 127-150
2. Moss-Salentijn L and Klyvert M. Dental and Oral Tissues : An Introduction for Paraprofessionals in Dentistry. Philadelphia : Lea & Febiger. 1980; 27-43
3. Nina H, Claudia B, Micheline K, Stefano B, Errol Z, Siegfried K. The micronucleus assay in human buccal cell as a tool for biomonitoring DNA damage : The HUMN project perspective on current status and knowledge gaps.Elsevier.2008; 16-30
4. Dorland W. Kamus Kedokteran ed. 29. EGC:Jakarta.2002;910
5. Agency for Toxic Substance and Disease Registry. Toxicological Profile for Total Petroleum Hydrocarbons (TPH). Atlanta: Agency for Toxic Substance and Disease Registry. 1999; 1-5
6. Agency for Toxic Substance and Disease Registry. Toxicological Profile for Gasoline. Atlanta: Agency for Toxic Substance and Disease Registry.1995:1-87
7. Agency for Toxic Substance and Disease Registry. Toxicological Profile for Benzene. Atlanta: Agency for Toxic Substance and Disease Registry. 2007: 1-308
8. Agency for Toxic Substance and Disease Registry. Benzene Toxicity. Atlanta: Agency for Toxic Substance. 2006: 1-16
9. Pertamina [homepage on the internet]. c2011. Available from <http://www.pertamina.com/index.php/detail/read/premium>
10. Direktorat-Pemasaran dan Niaga PT.PERTAMINA. Material Safety Data Sheet. Jakarta: PT. PERTAMINA (PERSERO). 2007: 1-9
11. Rajkokila, Shajithanoop, and Usharani. Nuclear anomalies in exfoliated buccal epithelial cell of petrol station attendants in Tamilnadu, South India. Journal of Medical Genetics and Genomics. 2010; 2(2):18-22

12. Cibelem I.M, Amado L.L, Vianna R.A.P, Martino-Roth M.G. Micronucleus Test on Gas Station Attendants. *Genet. Mol. Res.* 2006; 5 (1): 45-54
13. Keshava N and Ong T. Occupational Exposure To Genotoxic Agents. *Mutation Research.* 2000; 437(2) : 175 – 194.
14. Erik W. *Cell Genotoxicity.* West Sussex: Ellis Horwood Limited. 1990:130-157
15. Bonassi S, Biasotti B, Micheline Kirsch-Volders, Knasmueller S, Zeiger E, Burgaz S, Bolognesi C, Holland N, Thomas P, Fenech M. State Of Art Survey Of The Buccal Micronucleus Assay – A First Stage In The HUMN Project Initiative. *Mutagenesis.* 2009; 24: 295 – 302
16. Fenech M, Holland N, Knasmueller S, Burgaz S, Bonassi S. Report On The Buccal Micronucleus Assay Workshop Organized By International Human Micronucleus (HUMN) Project – Atlanta, Turkey. *Mutagenesis.* 2008; 24 (2): 199 – 201
17. Dahlan M.S. *Statistik Untuk Kedokteran dan Kesehatan* ed. 5. Salemba Medika: Jakarta. 2011; 1-53
18. Occupational Safety & Health Administration [homepage on the internet]. c2012. Available from <http://www.osha.gov/SLTC/benzene/>
19. Seaton M.J, Schlosser P.M, Bond J.A, Medinsky M.A. Benzene Metabolism by Human Liver Microsomes in Relation to Cytochrome P450 2E1 Activity. *Carcinogenesis.* 1994; 15 (9): 1799-1806
20. Powley M.W, Carlson G.P. Cytochrome P450 Isozymes Involved in The Metabolism of Phenol, a Benzene Metabolite. *Toxicology Letters.* 2001; 125: 117-123
21. National Toxicology Program [homepage on the internet]. c2012. Available from <http://ntp.niehs.nih.gov/go/9401>
22. John V. *Genetic Stability and Instability in Tumours.* West Sussex: Ellis Horwood Limited. 1990: 9-18
23. Jackson S.P, Bartek J. The DNA-Damage Response in Human Biology and Disease. *Nature.* 2009; 461(7267):1071-8

24. Niida H, Nakanishi M. DNA Damage Checkpoints in Mammals. *Mutagenesis*. 2006; 21(1): 3-9